



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07K 5/06	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 99/55724 (43) Date de publication internationale: 4 novembre 1999 (04.11.99)
---	-----------	--

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/00981

(22) Date de dépôt international: 26 avril 1999 (26.04.99)

(30) Données relatives à la priorité:
98/05243 27 avril 1998 (27.04.98) FR

(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): HOECHST MARION ROUSSEL [FR/FR]; 1, terrasse Bellini, F-92800 Puteaux (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): COLLADANT, Colette [FR/FR]; 26, rue Richard Gardebled, F-93110 Rosny sous Bois (FR). CROCQ, Véronique [FR/FR]; 44, rue de Beauséjour, F-21000 Dijon (FR). LARKIN, John, Patrick [GB/FR]; 10, avenue Lafayette, F-78600 Maisons Lafitte (FR). ROUSSEL, Patrick [FR/FR]; 49, avenue du Président Roosevelt, F-94320 Thiais (FR).

(74) Mandataire: TONNELIER, Marie-José; Hoechst Marion Roussel, 102, route de Noisy, F-93235 Romainville Cedex (FR).

(81) Etats désignés: AE, AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée

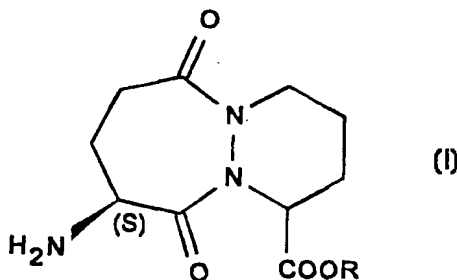
Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: NOVEL OCTAHYDRO-6,10-DIOXO-6H-PYRIDAZINO[1,2-a] /1,2/DIAZEPIN-1-CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES, PREPARATION METHOD AND USE FOR PREPARING THERAPEUTICALLY ACTIVE COMPOUNDS

(54) Titre: NOUVEAUX DERIVES DE L'ACIDE OCTAHYDRO-6,10-DIOXO-6H-PYRIDAZINO[1,2-a] [1,2] DIAZEPINE-1-CARBOXYLIQUE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LEUR APPLICATION A LA PREPARATION DE COMPOSES THERAPEUTIQUEMENT ACTIFS

(57) Abstract

The invention concerns compounds of formula (I) in SR configuration or in the form of a SR + SS mixture, wherein R represents a hydrogen atom, an alkyl or aralkyl radical containing up to 18 carbon atoms, the amine function being free or protected. The compounds can be used for preparing active principles for medicines.



(57) Abrégé

L'invention a pour objet les composés de formule (I), de configuration SR ou sous forme de mélange SR + SS, dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou aralkyle renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, la fonction amine pouvant être libre ou protégée. Les composés de formule (I) peuvent être utilisés pour préparer des principes actifs de médicaments.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Bésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

Nouveaux dérivés de l'acide octahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazino[1,2-a][1,2] diazépine-1-carboxylique, leur procédé de préparation et leur application à la préparation de composés thérapeutiquement actifs.

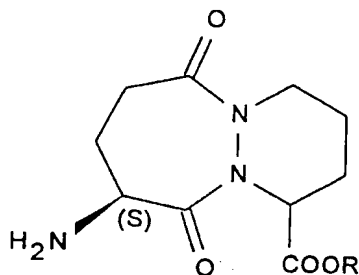
5

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de l'acide octahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazino[1,2-a][1,2] diazépine-1-carboxylique, leur procédé de préparation et leur application à la préparation de composés thérapeutiquement

10 actifs.

L'invention a pour objet les composés de formule (I) :

15



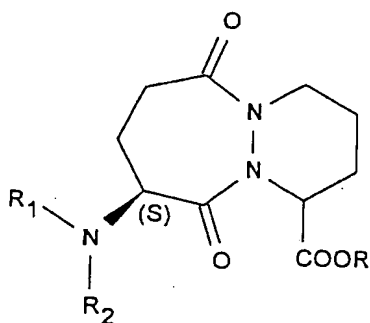
(I)

20 de configuration SR ou sous forme de mélange SR + SS, dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou aralkyle renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, la fonction amine pouvant être libre ou protégée.

R représente par exemple un radical H, méthyle, éthyle, 25 propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle ou tertbutyle, ou un radical benzyle ou naphtyle. Lorsque la fonction amine est protégée, la protection peut se faire selon les méthodes classiques de protection des amines.

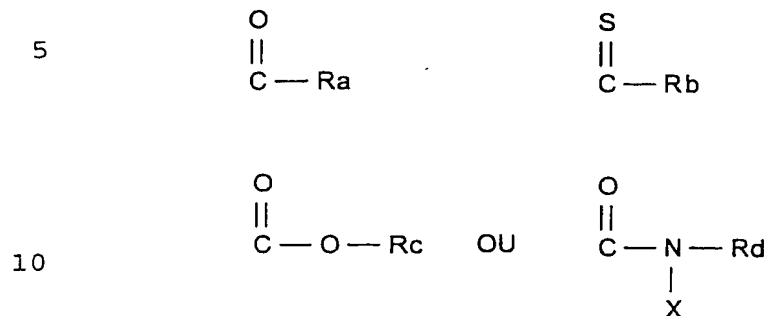
L'invention a notamment pour objet les composés répondant à la formule (IA) :

35



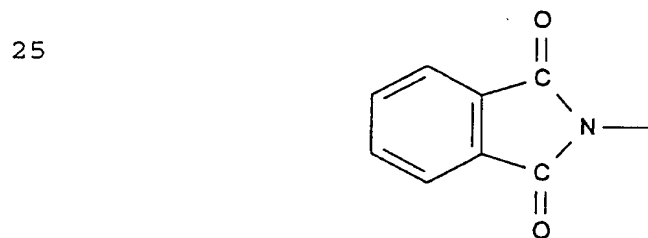
(IA)

de configuration SR ou sous forme de mélange SR + SS, dans laquelle R conserve sa signification précédente et/ou bien R₁ représente un radical :

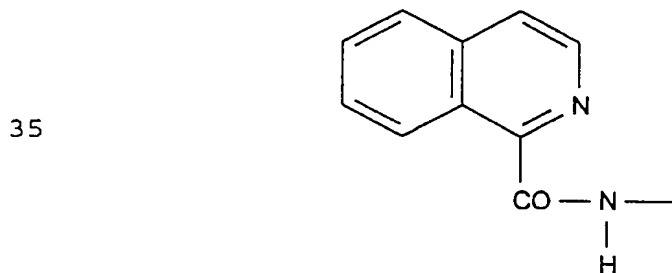


Ra, Rb, Rc et Rd représentant un radical alkyle ou aryle renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, ou un radical mono
15 ou polycyclique renfermant un ou plusieurs hétéroatomes, X représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ou un radical aryle renfermant jusqu'à 14 atomes de carbone, et R₂ représente un atome d'hydrogène,
20 ou bien R₁ et R₂ forment ensemble un radical mono ou polycyclique renfermant un ou plusieurs hétéroatomes.

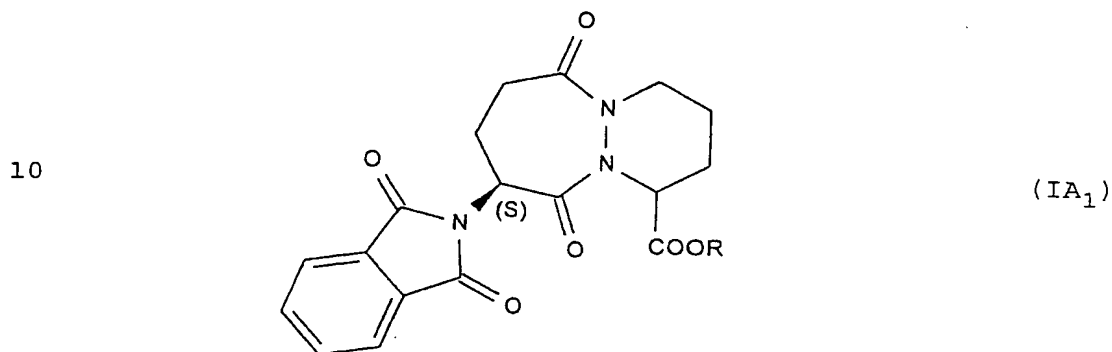
On peut par exemple utiliser pour protéger les amines, des composés cycliques par exemple les radicaux :



30
ou encore le radical :



L'invention a plus particulièrement pour objet les composés de formule (IA) dans lesquels R_1 et R_2 forment ensemble un radical polycyclique renfermant un ou plusieurs hétéroatomes et notamment les composés répondant à la formule (IA₁) :

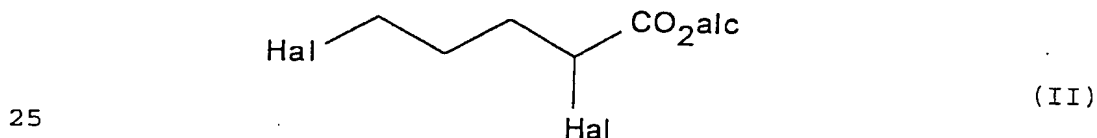


15

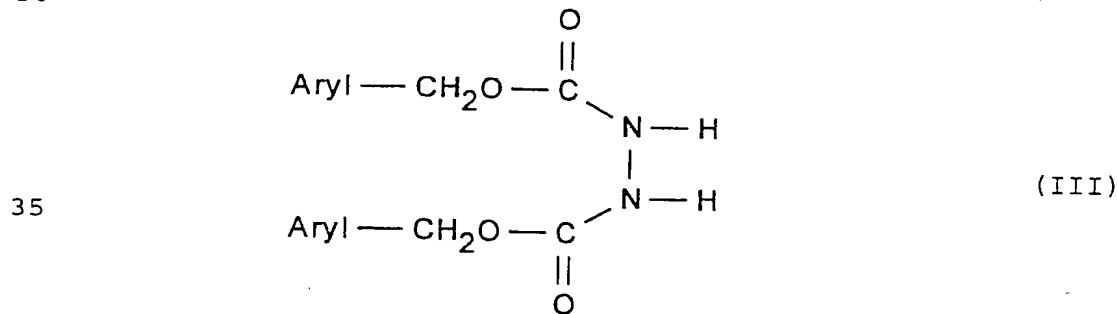
de configuration SR ou sous forme de mélange SR + SS.

L'invention a notamment pour objet les composés de formule (I) dans laquelle R représente un radical méthyle, de configuration SR ou sous forme de mélange SR + SS,.

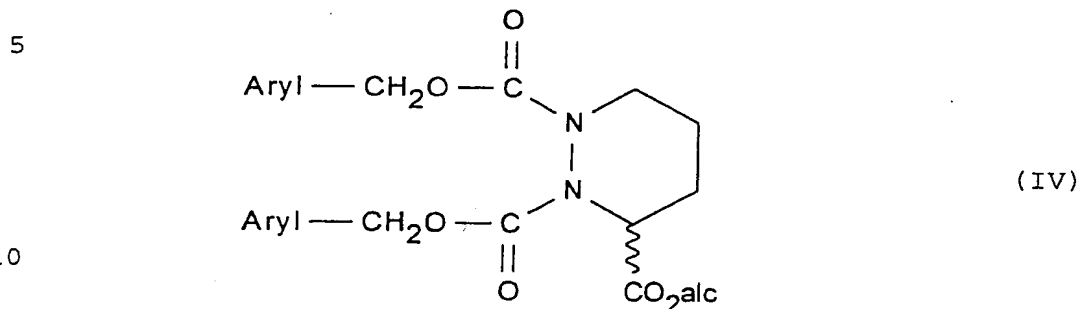
20 L'invention a également pour objet un procédé caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :



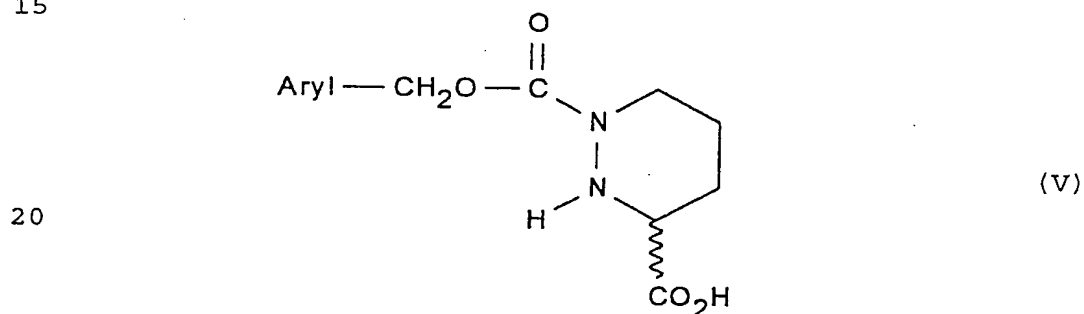
30 dans laquelle alc représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone et Hal représente un atome d'halogène, à l'action d'un composé de formule (III) :



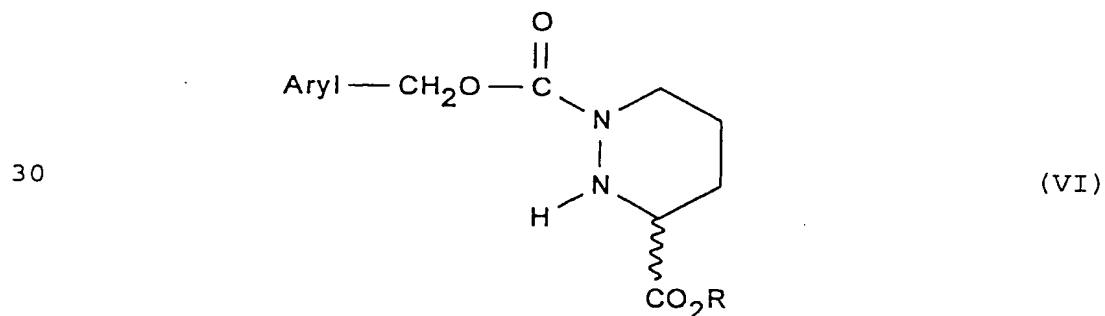
dans laquelle Aryl représente un radical aryle renfermant jusqu'à 14 atomes de carbone, pour obtenir le composé de formule (IV) :



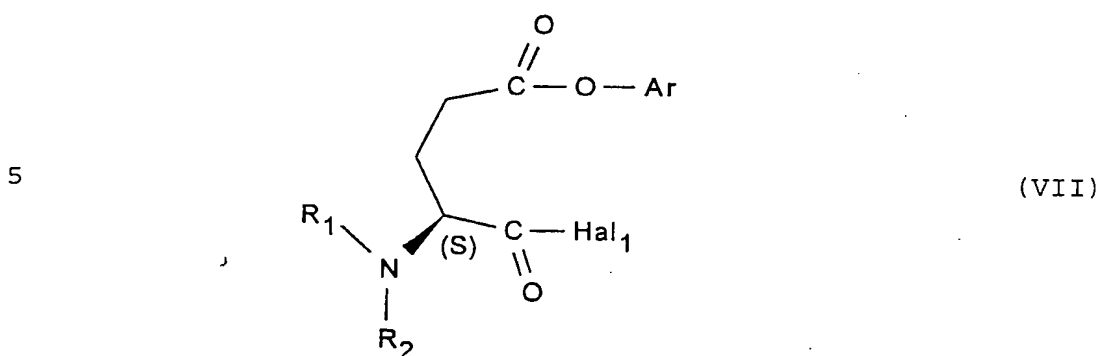
que l'on soumet à l'action d'un agent basique, pour obtenir le composé de formule (V) :



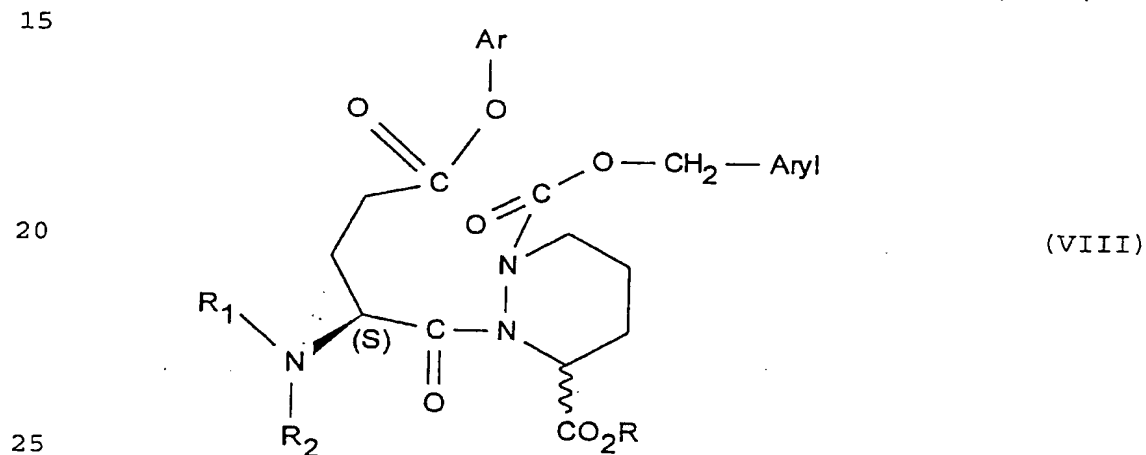
que l'on soumet éventuellement à l'action d'un agent d'alkylation pour obtenir le composé de formule (VI) :



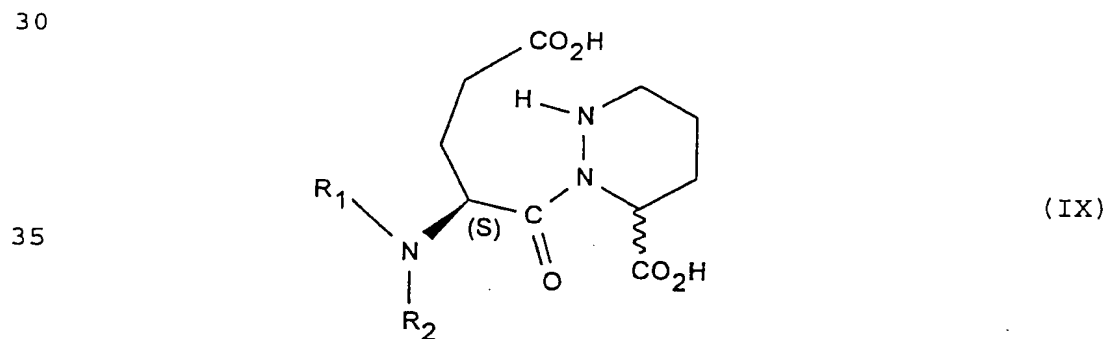
35 que l'on soumet à l'action d'un composé de formule (VII) :



10 dans laquelle Hal₁ représente un atome d'halogène et Ar représente un radical aryle ou aralkyle renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, R₁ et R₂ conservant la même définition que précédemment, pour obtenir le composé de formule (VIII) :



20 de configuration SR ou sous forme de mélange SR + SS, que l'on soumet à l'action d'un agent d'hydrogénation pour obtenir le composé de formule (IX) :



de configuration SR ou sous forme de mélange SR + SS, que l'on soumet à l'action d'un agent de condensation pour obtenir le composé de formule (IA) correspondant, puis si désiré, libère la fonction amine pour obtenir le composé de formule (I) dans lequel la fonction amine est libre.

Dans un mode de réalisation préféré :

- Hal et Hal₁ représentent un atome de chlore,
- alc représente un radical alcoyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone,
- 10 - Aryl représente un radical phényle, ou naphtyle
- aralkyle représente un radical benzyle,
- la réaction entre les composés de formule (II) et de formule (III) a lieu en présence d'une base par exemple en présence d'un carbonate alcalin comme le carbonate de
- 15 potassium,
- l'agent basique que l'on fait réagir sur le composé de formule (IV) est l'hydroxyde de sodium ou de potassium,
- l'agent d'alkylation que l'on fait réagir sur le composé de formule (V) est un alcool par exemple le méthanol,
- 20 - la condensation entre les composés (VI) et (VII) est réalisée en présence d'une base comme la pyridine, la TEA, la diisopropylamine,
- l'agent d'hydrogénation est par exemple l'hydrogène en présence de palladium sur charbon, de dihydroxyde de palla-
- 25 dium en présence de talc, de rhodium en présence d'alumine, de ruthénium sur charbon, ou en présence de nickel de Raney,
- la cyclisation est réalisée en présence de SOCl₂ ou PCl₅ ou d'esters activés ou en présence d'agents déshydratants comme l'APTS,
- 30 - la libération de l'amine peut être réalisée au moyen de l'hydrazine.

Les produits (IV), (VII), (VIII) et (IX) mis en oeuvre au cours du procédé sont des produits nouveaux et sont en eux-mêmes un objet de la présente invention.

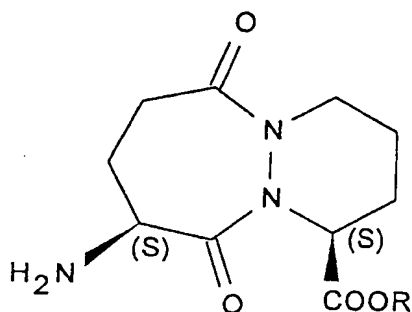
- 35 L'invention a plus particulièrement pour objet les produits dont la préparation est donnée ci-après dans la partie expérimentale et notamment le mélange racémique.

L'invention a également pour objet l'application

caractérisée en ce que l'on soumet un composé de formule (I) sous forme de mélange SS,SR, ou sous forme SR, à l'action d'un agent de déracémisation du carbone asymétrique porté par le cycle à 6, pour obtenir le composé de formule (Iopt) :

5

10



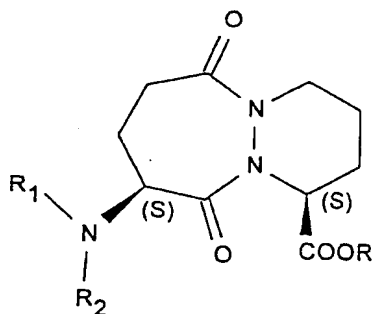
(Iopt)

sous forme SS, dans laquelle la fonction amine est libre ou protégée et R conserve sa signification précédente.

L'invention a plus spécialement pour objet l'application des composés de formule (IA) définis ci-dessus, à la préparation des composés de formule (IAopt) :

20

25



(IAopt)

sous forme SS, dans laquelle R, R₁ et R₂ conservent leur signification précédente.

L'invention a plus particulièrement pour objet l'application caractérisée en ce que R représente un radical méthyle, et celle dans laquelle la fonction amine est protégée sous forme de phtalimido.

L'invention a plus particulièrement pour objet l'application caractérisée en ce que l'agent de déracémisation est une base, plus spécialement une base forte, par exemple un alcoolate alcalin ou alcalinoterreux comme le méthylate de sodium ou de potassium, le terbutylate de sodium ou de

potassium, ou une amine lithiée comme la LDA.

L'invention a tout particulièrement pour objet l'application décrite ci-après dans la partie expérimentale pour préparer le :

- 5 - (1S-cis)-9-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-3,4,7,8,9,10-hexahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazino[1,2-a][1,2]diazépine-1-carboxylate de méthyle.

Le produit de formule (I) de configuration SS dans lequel R est un radical terbutyle et l'amine est protégée
10 sous forme de phtalimido, est décrit par exemple dans le brevet EP 94095, c'est un produit intermédiaire dans la synthèse de produits présentant des propriétés thérapeutiques.

Les produits de formule (I) peuvent être d'une façon
15 générale utilisés pour la synthèse de médicaments comme il est indiqué dans le brevet ci-dessus.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans la limiter.

EXEMPLE 1 : (1S-cis)-9-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)octahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazino[1,2-a][1,2]diazépine-1-carboxylate de méthyle et
20 (1R-trans)-9-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)octahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazino[1,2-a][1,2]diazépine-1-carboxylate de méthyle.

25 a) Préparation d'acide 2,5-dibromopentanoïque

On ajoute 39 ml de brome dans un mélange de 106 g d'acide 5-bromo pentanoïque et de 1 ml de tribromure de phosphore. On porte le mélange réactionnel à 70-80°C pendant 16 h 30. On amène le milieu réactionnel à 100°C pendant
30 15 minutes, on laisse revenir à la température ambiante. On obtient 147 g de produit recherché.

b) Préparation du 2,5-dibromopentanoate d'éthyle

On ajoute 24,37 g de chlorure d'oxalyle dans un mélange renfermant 50 g du produit préparé au stade précédent,
35 15 gouttes de DMF, et 300 ml de chlorure de méthylène. On maintient le mélange réactionnel sous agitation, à la température ambiante, jusqu'à ce que la réaction soit complète. On refroidit le mélange réactionnel à 10°C et

ajoute 50 ml d'alcool éthylique. On agite pendant 30 minutes à 10°C, laisse revenir à la température ambiante et agite pendant 3 heures à la température ambiante. On amène à sec et obtient le produit recherché.

5 c) Préparation de 1,2-hydrazinedicarboxylate de bis (phénylméthyle)

On place sous azote 1,5 litre de méthanol et 25 g d'hydrazine monohydrate à 80 %. On refroidit à 0°C et introduit, à 0°C, 75 g de chloroformiate de benzyle puis de
10 nouveau 75 g de chloroformiate de benzyle en même temps qu'une solution de 93 g de carbonate de sodium dans 1100 ml d'eau déminéralisée. On maintient le mélange réactionnel pendant 1 heure à 0°C, essore et lave par déplacement avec un mélange de 100 ml de méthanol et 100 ml d'eau, puis on lave
15 par déplacement avec 500 ml d'eau à 0°C. On sèche et obtient 107,6 g de produit recherché.

d) Préparation de (S)-tétrahydro-1,2,3-pyridazinetricarboxylate de 3-éthyle-1,2-bis(phénylméthyle) et (R)-tétrahydro-1,2,3-pyridazinetricarboxylate de 3-éthyle-1,2-bis
20 (phénylméthyle)

On introduit à 20-25°C, une suspension de 12,1 g du produit du 2,5-dibromopentanoate d'éthyle et 50 cm³ de diglyme dans une suspension renfermant 10,42 g de 1,2-hydrazinedicarboxylate de bis(phénylméthyle), 65 ml de
25 diglyme et 8,26 g de carbonate de potassium.

On chauffe à 90°C la suspension obtenue. On maintient l'agitation pendant 48 heures. On refroidit à 20°C, verse dans une solution renfermant 50 ml d'acide chlorhydrique 2N et 150 ml d'un mélange d'eau et glace. On extrait à l'acétate
30 d'éthyle, lave à l'eau, sèche. On filtre, rince à l'acétate d'éthyle et sèche. On chromatographie sur silice (élution heptane 40, AcOEt 20) le produit obtenu et obtient 10,71 g de produit recherché.

e) Préparation de (S)-tétrahydro-1,3(2H)-pyridazinedicarboxylate de 1-(phénylméthyle) et (R)-tétrahydro-1,3(2H)-
35 pyridazinedicarboxylate de 1-(phénylméthyle)

On introduit une solution renfermant 23,25 g du produit du stade précédent et 80 ml d'éthanol dans 338 ml d'une

solution d'hydroxyde de sodium dans l'éthanol à 40 g par litre. On maintient l'agitation pendant 5 heures 30 minutes et ajoute 57 ml de soude 2N. On maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant 30 heures. On ajoute
5 141 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 2N. On distille 260 ml de mélange réactionnel sous 80-90 millibars. On extrait au dichlorométhane, ajoute 20 ml d'éthanol, lave avec un mélange eau-solution normale de soude. On extrait les phases aqueuses au dichlorométhane. On réunit les phases
10 aqueuses, agite et acidifie avec 135 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 2N. On extrait au dichlorométhane, lave à l'eau, sèche, filtre et lave au chlorure de méthylène. On concentre et sèche. On ajoute 146 ml d'éther isopropylique, agite 1 heure à 20°C, filtre, lave, concentre et sèche. On
15 obtient 11,41 g de produit recherché.

f) Préparation de (S)-tétrahydro-1,3(2H)-pyridazinedicarboxylate de 3-méthyle 1-(phénylméthyle) et (R)-tétrahydro-1,3(2H)-pyridazinedicarboxylate de 3-méthyle 1-(phénylméthyle)

20 On ajoute 220 ml de méthanol et l'acide paratoluène sulfonique déshydraté (préparé à partir d'APTS monohydraté et 12 ml de dichlorométhane) à 11,05 g du produit préparé au stade précédent. On maintient la suspension obtenue sous agitation pendant 15 heures. On chauffe à 65°C et maintient
25 l'agitation pendant 6 heures 30 minutes. On refroidit à 5°C, ajoute 5,5 ml d'une solution de bicarbonate de soude à 10 %. On concentre sous pression réduite, reprend avec un mélange de 100 ml de dichlorométhane et 100 ml d'eau. On agite, décante, lave la phase organique, extrait au dichlorométhane,
30 sèche, filtre et concentre. On obtient 11,39 g de produit recherché.

g) Préparation de [3S-[2(R*),3R*]]-2-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-1,5-dioxo-5-(phénylméthoxy)pentyl]tétrahydro-1,3(2H)-pyridazinedicarboxylate de 3-méthyle 1-(phénylméthyle) et
35 [3R-[2(S*),3R*]]-2-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-1,5-dioxo-5-(phénylméthoxy)pentyl]tétrahydro-1,3(2H)-pyridazinedicarboxylate de 3-méthyle 1-(phénylméthyle)

On introduit en 1 heure vers 4°C, une solution renfermant 11,01 g du produit préparé au stade précédent et 50 ml de dichlorométhane dans une solution renfermant 19,88 g de (S)-gamma-(chlorocarbonyl)-1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindole-2-butanoate de phénylméthyle et 100 ml de dichlorométhane. On agite pendant une demi-heure à 4°C et introduit en 1 heure et demie 4,15 ml de pyridine dans 25 ml de dichlorométhane. On maintient l'agitation pendant 15 heures en laissant revenir lentement à la température ambiante. On concentre, sous pression réduite, reprend avec 200 ml d'acétate d'éthyle, lave avec une solution saturée de carbonate acide de sodium, agite une demi-heure, décante, lave avec une solution saturée de carbonate acide de sodium, agite et décante. On lave avec une solution renfermant 5 ml d'une solution normale d'acide chlorhydrique et 25 ml d'eau, puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et sèche. On extrait à l'acétate d'éthyle, concentre et sèche. On obtient 25,2 g de produit recherché.

h) Préparation d'acide [6S-[1(R*),6R*]]-1,3-dihydro-1,3-dioxo-gamma-[[6-(méthoxycarbonyl)-tétrahydro-1(2H)-pyridazinyl]carbonyl]-2H-isoindole-2-butanoïque et acide [6R-[1(S*),6R*]]-1,3-dihydro-1,3-dioxo-gamma-[[6-(méthoxycarbonyl)-tétrahydro-1(2H)-pyridazinyl]carbonyl]-2H-isoindole-2-butanoïque

On introduit dans un appareil à hydrogène 20,23 g de produit du stade précédent, 250 ml de THF et 3,03 g de palladium à 10 % sur charbon. On fait passer l'hydrogène pendant 3 heures, ajoute à nouveau 3,03 g de catalyseur. On poursuit l'hydrogénation pendant 22 heures. On filtre, lave avec du THF et évapore. On ajoute 25 ml d'isopropanol, concentre, chasse le THF, ajoute 15 ml d'isopropanol. On obtient une suspension à laquelle on ajoute 100 ml d'éther isopropylique. On agite sous azote pendant 2 heures, essore, lave à l'éther isopropylique à 5 % d'isopropanol. On essore, sèche et obtient 9,5 g de produit recherché.

i) Préparation de (1S-cis)-9-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)octahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazino[1,2-a][1,2]diazépine-1-carboxylate de méthyle et

(1R-trans)-9-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)octahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazino[1,2-a][1,2]diazépine-1-carboxylate de méthyle.

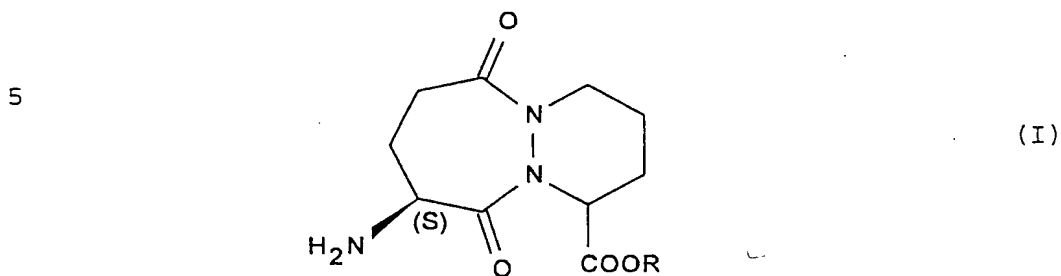
- On ajoute à 5 °C une solution renfermant 1 ml de
- 5 chlorure de thionyle et 40 ml de chlorure de méthylène dans un mélange renfermant 4,038 g de produit du stade précédent, 40 ml de dichlorométhane et 0,4 ml de diméthylformamide. On agite pendant 3 heures et demie. On laisse la température remonter vers 20°C, agite une heure et demie. On concentre.
- 10 On ajoute une solution renfermant 0,15 ml de chlorure de thionyle et 5 ml de chlorure de méthylène. On maintient le mélange réactionnel sous agitation vers 20°C pendant 16 heures. On refroidit vers 5°C et introduit 27 ml d'une solution aqueuse saturée en carbonate acide de sodium. On
- 15 agite une demi-heure. On décante et lave avec une solution renfermant 10 ml de bicarbonate de soude et 40 ml d'eau déminéralisée. On agite 3 minutes, décante, extrait les phases aqueuses au chlorure de méthylène, sèche, filtre, lave au chlorure de méthylène et concentre sous pression réduite.
- 20 On obtient 3,85 g de produit recherché.

Application (1S-cis)-9-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)octahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazino[1,2-a][1,2]diazépine-1-carboxylate de méthyle

- On introduit à une température de -45°/-48°C en 1 heure
- 25 30 minutes, une solution renfermant 0,029 g de terbutylate de potassium et 0,3 ml de DMF dans un mélange renfermant 0,194 g du produit de l'exemple 1, 1,5 ml de diméthylformamide et 0,75 ml de terbutanol. On maintient le mélange sous agitation pendant 1 heure et introduit après refroidissement à -50°C,
- 30 0,4 g de chlorure d'ammonium en poudre. On agite 10 minutes à -45°C, ajoute successivement 2 fois 1 ml de chlorure d'ammonium à 20% en agitant à nouveau 10 minutes après chaque addition. On ajoute 2 ml d'eau déminéralisée. On extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau déminéralisée, décante,
- 35 concentre et sèche. On obtient 0,166 g de produit.
- $\alpha_D = -75,3^\circ$ (1 % dans méthanol).

REVENDEICATIONS

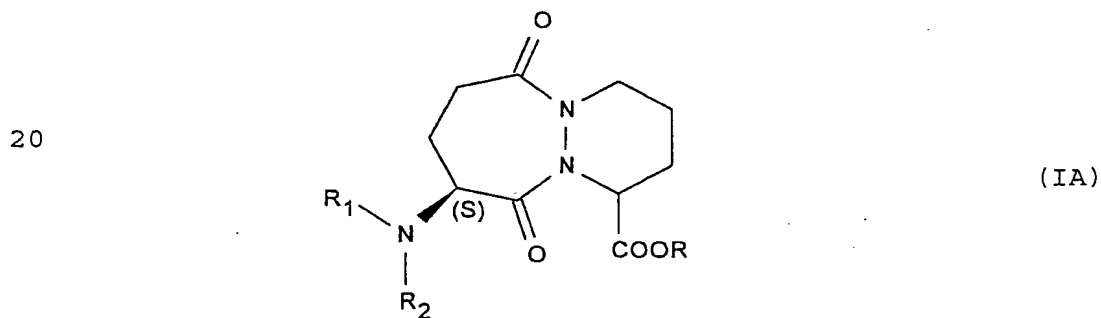
1) Les composés de formule (I) :



10

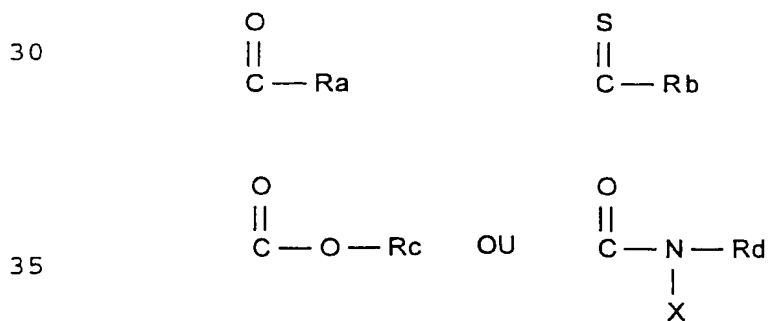
de configuration SR ou sous forme de mélange SR + SS, dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou aralkyle renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, la fonction amine pouvant être libre ou protégée.

15 2) Les composés de formule (I) définis à la revendication 1, répondant à la formule (IA) :

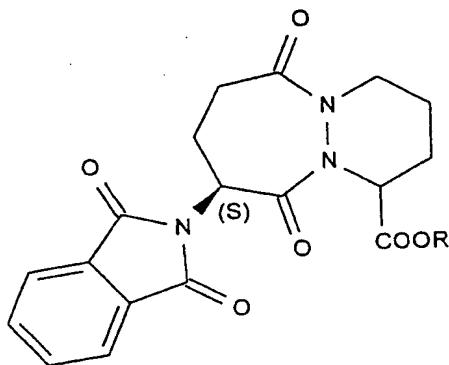


25

de configuration SR ou sous forme de mélange SR + SS, dans laquelle R est tel que défini à la revendication 1 et/ou bien R₁ représente un radical :

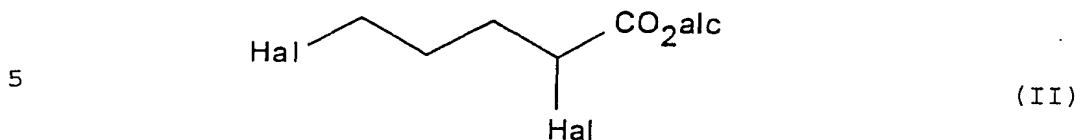


- Ra, Rb, Rc et Rd représentant un radical alkyle ou aryle renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, ou un radical mono ou polycyclique renfermant un ou plusieurs hétéroatomes, X représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ou un radical aryle renfermant jusqu'à 14 atomes de carbone, et R₂ représente un atome d'hydrogène, ou bien R₁ et R₂ forment ensemble un radical mono ou polycyclique renfermant un ou plusieurs hétéroatomes.
- 3) Les composés de formule (IA) définis à la revendication 1 ou 2 dans lesquels R₁ et R₂ forment ensemble un radical polycyclique renfermant un ou plusieurs hétéroatomes de configuration SR ou sous forme de mélange SR + SS.
- 4) Les composés de formule (IA) définis à la revendication 3, répondant à la formule (IA₁) :

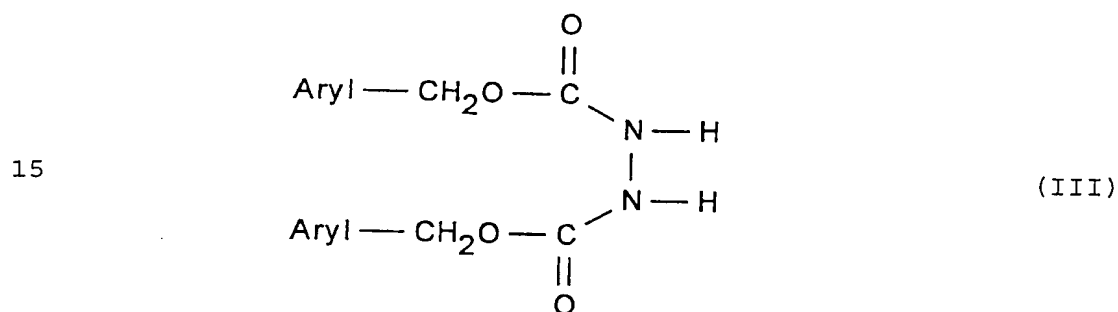
(IA₁)

- de configuration SR ou sous forme de mélange SR + SS.
- 5) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle R représente un radical méthyle.
- 6) Le mélange racémique des composés de formule (I) définis à la revendication 1 dont les noms suivent :
- (1S-cis)-9-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)octahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazino[1,2-a][1,2]diazépine-1-carboxylate de méthyle et
- (1R-trans)-9-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)octahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazino[1,2-a][1,2]diazépine-1-carboxylate de méthyle.
- 7) Procédé de préparation des composés de formule (I) définis

à l'une quelconque des revendications précédentes, caracté-
risé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :

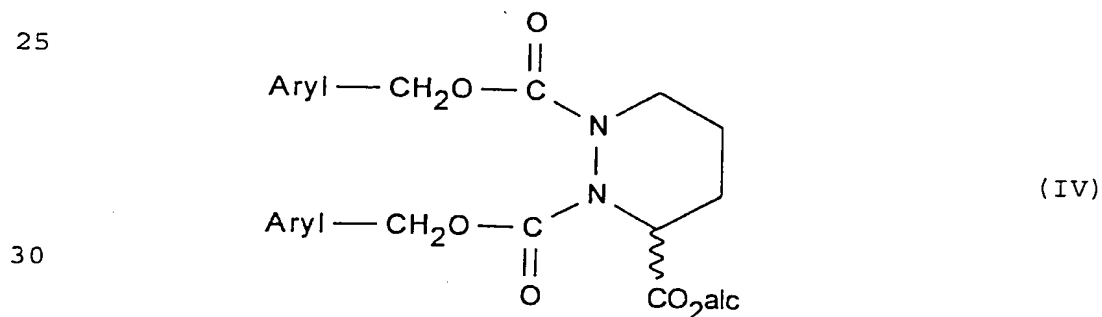


dans laquelle alc représente un radical alkyle renfermant
jusqu'à 8 atomes de carbone et Hal représente un atome
10 d'halogène, à l'action d'un composé de formule (III) :



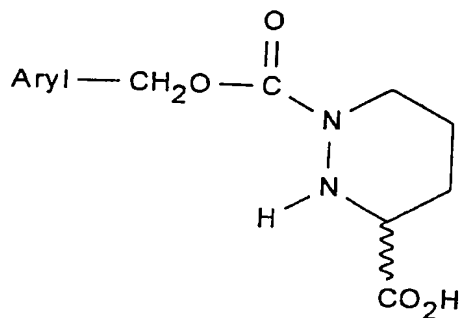
20

dans laquelle Aryl représente un radical aryle renfermant
jusqu'à 14 atomes de carbone, pour obtenir le composé de
formule (IV) :



que l'on soumet à l'action d'un agent basique, pour obtenir
35 le composé de formule (V) :

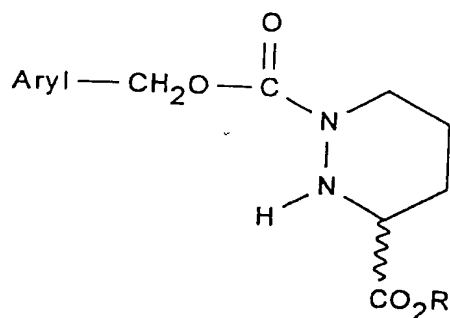
5



(V)

10 que l'on soumet éventuellement à l'action d'un agent d'alkylation pour obtenir le composé de formule (VI) :

15

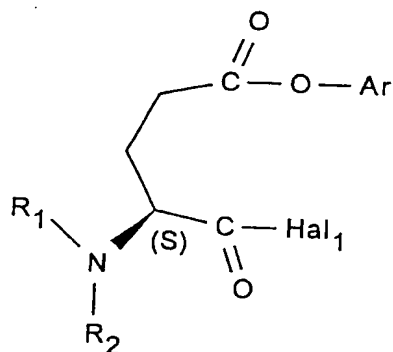


(VI)

20

que l'on soumet à l'action d'un composé de formule (VII) :

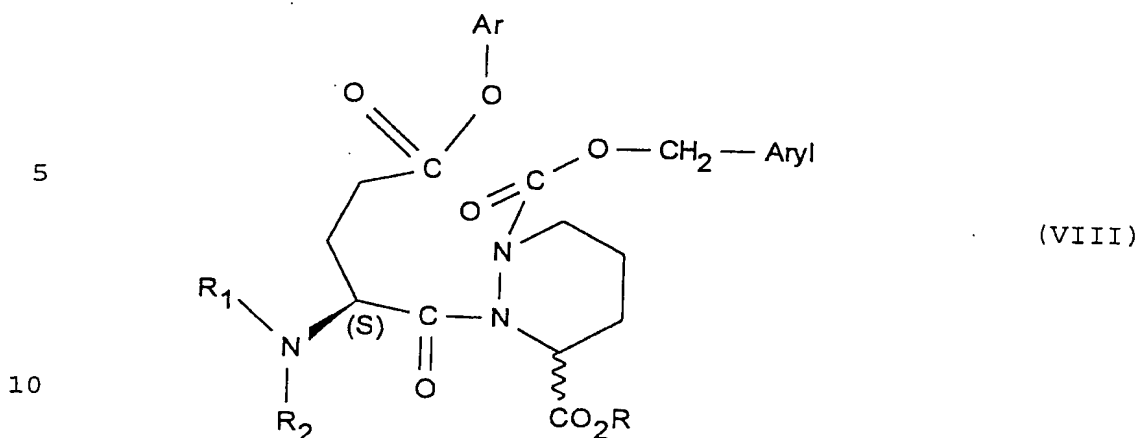
25



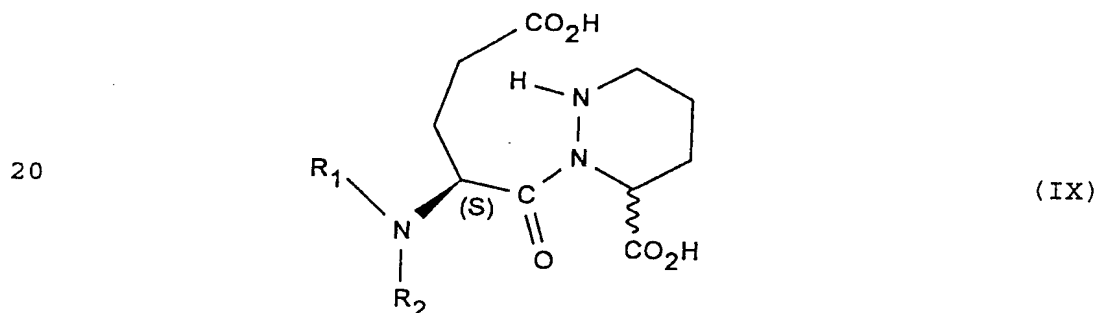
(VII)

30

dans laquelle Hal₁ représente un atome d'halogène et Ar représente un radical aryle ou aralkyle renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, R₁ et R₂ conservant la même définition que dans la revendication 2, pour obtenir le composé de formule (VIII) :



de configuration SR ou sous forme de mélange SR + SS, que l'on soumet à l'action d'un agent d'hydrogénation pour
15 obtenir le composé de formule (IX) :



25

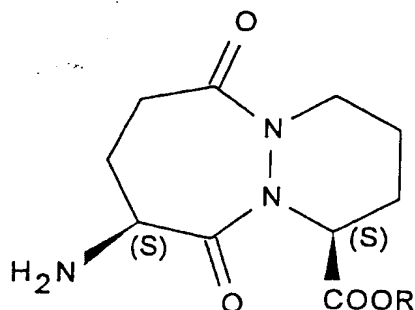
de configuration SR ou sous forme de mélange SR + SS, que l'on soumet à l'action d'un agent de condensation pour obtenir le composé de formule (IA) correspondant, puis si désiré, libère la fonction amine pour obtenir le composé de
30 formule (I) dans lequel la fonction amine est libre.

8) A titre de produits chimiques nouveaux, les composés de formules (IV), (VIII) et (IX) définis à la revendication 7.

9) Application des composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 6, sous forme de mélanges
35 SS,SR ou sous forme SR, caractérisée en ce que l'on soumet un composé de formule (I) à l'action d'un agent de déracémisation du carbone asymétrique porté par le cycle à 6, pour obtenir le composé de formule (Iopt) :

18

5

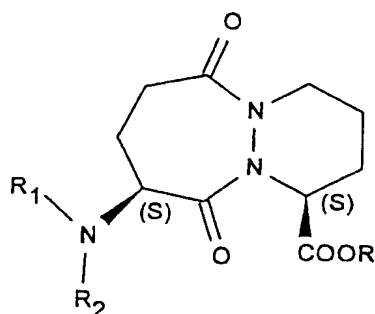


(Iopt)

10 sous forme SS, dans laquelle la fonction amine est libre ou protégée et R est tel que défini à la revendication 1.

10) Application des composés de formule (IA) définis à l'une quelconque des revendications 2 à 6, à la préparation des composés de formule (IAopt) :

15



(IAopt)

20

25 sous forme SS, dans laquelle R, R₁ et R₂ conservent la même définition qu'à la revendication 2.

11) Application selon la revendication 9 ou 10, caractérisée en ce que R représente un radical méthyle.

12) Application selon la revendication 9, 10 ou 11, caractérisée en ce que la fonction amine est protégée sous forme de phtalimido.

13) Application selon l'une quelconque des revendications 9 à 12, caractérisée en ce que l'agent de déracémisation est une base.

14) Application selon la revendication 13, caractérisée en ce que la base forte est un alcoolate alcalin ou alcalino terreux ou une amine lithiée.

15) Application selon l'une quelconque des revendications 10

à 14, caractérisée en ce que le produit de départ est le mélange racémique selon la revendication 6 et le produit préparé est le :

- (1S-cis)-9-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-
5 3,4,7,8,9,10-hexahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazino[1,2-a][1,2]
diazépine-1-carboxylate de méthyle.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 99/00981

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07K5/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 512 924 A (ATTWOOD MICHAEL R ET AL) 23 April 1985 (1985-04-23) column 12, line 42 column 6, last paragraph - column 7, paragraph 1 column 10, line 5 - column 11, line 30 abstract; claims 6,22,26 ---	1-15
X	WO 93 23403 A (MERRELL DOW PHARMA) 25 November 1993 (1993-11-25) page 7 ---	1,2
X	US 5 723 602 A (KARANEWSKY DONALD S ET AL) 3 March 1998 (1998-03-03) composé XI et par exemple XLVIII column 4; claim 1 column 16, line 25 - line 35 --- -/-	1-5,9-12

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 July 1999

Date of mailing of the international search report

28/07/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cervigni, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/00981

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	W0 97 22619 A (VERTEX PHARMA) 26 June 1997 (1997-06-26) the whole document page 22, line 15 - line 30 ---	1,2,9,10
X	US 5 656 627 A (BEMIS GUY W ET AL) 12 August 1997 (1997-08-12) composés 44-47 the whole document ---	1,2,9,10
X	W0 95 33751 A (SANOFI WINTHROP INC) 14 December 1995 (1995-12-14) page 6-7 the whole document Scheme 4 -----	1-4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

II. International Application No

PCT/FR 99/00981

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4512924 A	23-04-1985	GB 2128984 A,B AR 240940 A AT 56718 T AU 567873 B AU 1436483 A BG 61123 B BR 8302471 A CA 1234568 A CS 249128 B CS 9104021 A CU 21532 B DE 3317290 A DK 194783 A,B, EP 0094095 A FI 831661 A,B, FI 871424 A,B FR 2531956 A GR 77462 A HK 91692 A IE 56480 B JP 1768482 C JP 4056039 B JP 58206591 A LU 84803 A LU 88299 A NL 8301640 A PT 76681 A,B SE 461792 B SE 8302716 A US 4808713 A US 4658024 A US 4772701 A ZA 8303214 A ZW 9883 A	10-05-1984 27-03-1991 15-10-1990 10-12-1987 17-11-1983 29-11-1996 17-01-1984 29-03-1988 12-03-1987 14-10-1992 09-06-1987 17-11-1983 13-11-1983 16-11-1983 13-11-1983 01-04-1987 24-02-1984 24-09-1984 27-11-1992 14-08-1991 30-06-1993 07-09-1992 01-12-1983 21-03-1985 09-09-1994 01-12-1983 01-06-1983 26-03-1990 13-11-1983 28-02-1989 14-04-1987 20-09-1988 28-12-1983 21-11-1984
WO 9323403 A	25-11-1993	AU 669364 B AU 4033293 A CA 2133963 A,C EP 0640086 A FI 945363 A HU 71099 A IL 105680 A JP 7506832 T MX 9302824 A NO 944335 A NZ 251930 A US 5366973 A ZA 9303260 A	06-06-1996 13-12-1993 25-11-1993 01-03-1995 14-11-1994 28-11-1995 04-01-1998 27-07-1995 31-05-1994 13-01-1995 27-02-1996 22-11-1994 29-11-1993
US 5723602 A	03-03-1998	US 5552397 A US 5646276 A US 5654294 A US 5723457 A US 5856477 A US 5859239 A US 5856476 A AT 162800 T AU 674629 B	03-09-1996 08-07-1997 05-08-1997 03-03-1998 05-01-1999 12-01-1999 05-01-1996 15-02-1998 02-01-1997

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/00981

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5723602 A		AU 2852595 A	19-10-1995
		AU 3862793 A	25-11-1993
		CA 2096460 A	19-11-1993
		CN 1084849 A,B	06-04-1994
		DE 69316717 D	05-03-1998
		DE 69316717 T	27-08-1998
		EP 0599444 A	01-06-1994
		EP 0783002 A	09-07-1997
		ES 2111712 T	16-03-1998
		FI 932249 A	19-11-1993
		GR 3026665 T	31-07-1998
		HK 1003597 A	30-10-1998
		HU 68391 A	28-06-1995
		IL 105729 A	04-01-1998
		JP 6056790 A	01-03-1994
		MX 9302876 A	01-12-1993
		NO 931795 A	19-11-1993
		NZ 247642 A	26-09-1995
		PL 298988 A	24-01-1994
		SG 54138 A	16-11-1998
		SK 49993 A	10-08-1994
		ZA 9303461 A	14-12-1993
WO 9722619 A	26-06-1997	US 5874424 A	23-02-1999
		AU 1522297 A	14-07-1997
		CZ 9801906 A	14-10-1998
		EP 0869967 A	14-10-1998
		NO 982597 A	12-08-1998
		PL 328527 A	01-02-1999
US 5656627 A	12-08-1997	US 5756466 A	26-05-1998
		AU 2944695 A	15-01-1996
		BG 101130 A	29-08-1997
		BR 9508051 A	21-10-1997
		CA 2192089 A	28-12-1995
		CN 1159196 A	10-09-1997
		CZ 9603698 A	11-06-1997
		EP 0784628 A	23-07-1997
		FI 965036 A	14-02-1997
		HU 76622 A	28-10-1997
		JP 10504285 T	28-04-1998
		NO 965365 A	17-02-1997
		PL 318220 A	26-05-1997
		SK 160996 A	10-09-1997
		WO 9535308 A	28-12-1995
		US 5847135 A	08-12-1998
		US 5716929 A	10-02-1998
		ZA 9504988 A	17-12-1996
WO 9533751 A	14-12-1995	US 5552400 A	03-09-1996
		AU 705882 B	03-06-1999
		AU 2769995 A	04-01-1996
		EP 0764167 A	26-03-1997
		HU 76334 A	28-08-1997
		JP 10501244 T	03-02-1998
		US 5639745 A	17-06-1997

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De .ide Internationale No
PCT/FR 99/00981

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 6 C07K5/06				
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB				
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 6 C07K				
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche				
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)				
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS				
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées		
X	US 4 512 924 A (ATTWOOD MICHAEL R ET AL) 23 avril 1985 (1985-04-23) colonne 12, ligne 42 colonne 6, dernier alinéa - colonne 7, alinéa 1 colonne 10, ligne 5 - colonne 11, ligne 30 abrégé; revendications 6,22,26	1-15		
X	WO 93 23403 A (MERRELL DOW PHARMA) 25 novembre 1993 (1993-11-25) page 7	1,2		
X	US 5 723 602 A (KARANEWSKY DONALD S ET AL) 3 mars 1998 (1998-03-03) composé XI et par exemple XLVIII colonne 4; revendication 1 colonne 16, ligne 25 - ligne 35	1-5,9-12		
-/--				
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents				
<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe				
* Catégories spéciales de documents cités:				
<table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée </td> <td style="vertical-align: top;"> "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets </td> </tr> </table>			"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée	"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets
"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée	"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets			
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 22 juillet 1999		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 28/07/1999		
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Cervigni, S		

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 99/00981

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 97 22619 A (VERTEX PHARMA) 26 juin 1997 (1997-06-26) le document en entier page 22, ligne 15 - ligne 30 ---	1,2,9,10
X	US 5 656 627 A (BEMIS GUY W ET AL) 12 août 1997 (1997-08-12) composés 44-47 le document en entier ---	1,2,9,10
X	WO 95 33751 A (SANOFI WINTHROP INC) 14 décembre 1995 (1995-12-14) page 6-7 le document en entier Scheme 4 -----	1-4

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

D. Recherche internationale No

PCT/FR 99/00981

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 4512924 A	23-04-1985	GB 2128984 A, B	10-05-1984
		AR 240940 A	27-03-1991
		AT 56718 T	15-10-1990
		AU 567873 B	10-12-1987
		AU 1436483 A	17-11-1983
		BG 61123 B	29-11-1996
		BR 8302471 A	17-01-1984
		CA 1234568 A	29-03-1988
		CS 249128 B	12-03-1987
		CS 9104021 A	14-10-1992
		CU 21532 B	09-06-1987
		DE 3317290 A	17-11-1983
		DK 194783 A, B,	13-11-1983
		EP 0094095 A	16-11-1983
		FI 831661 A, B,	13-11-1983
		FI 871424 A, B	01-04-1987
		FR 2531956 A	24-02-1984
		GR 77462 A	24-09-1984
		HK 91692 A	27-11-1992
		IE 56480 B	14-08-1991
		JP 1768482 C	30-06-1993
		JP 4056039 B	07-09-1992
		JP 58206591 A	01-12-1983
		LU 84803 A	21-03-1985
		LU 88299 A	09-09-1994
		NL 8301640 A	01-12-1983
		PT 76681 A, B	01-06-1983
		SE 461792 B	26-03-1990
		SE 8302716 A	13-11-1983
		US 4808713 A	28-02-1989
		US 4658024 A	14-04-1987
		US 4772701 A	20-09-1988
		ZA 8303214 A	28-12-1983
		ZW 9883 A	21-11-1984
WO 9323403 A	25-11-1993	AU 669364 B	06-06-1996
		AU 4033293 A	13-12-1993
		CA 2133963 A, C	25-11-1993
		EP 0640086 A	01-03-1995
		FI 945363 A	14-11-1994
		HU 71099 A	28-11-1995
		IL 105680 A	04-01-1998
		JP 7506832 T	27-07-1995
		MX 9302824 A	31-05-1994
		NO 944335 A	13-01-1995
		NZ 251930 A	27-02-1996
		US 5366973 A	22-11-1994
		ZA 9303260 A	29-11-1993
US 5723602 A	03-03-1998	US 5552397 A	03-09-1996
		US 5646276 A	08-07-1997
		US 5654294 A	05-08-1997
		US 5723457 A	03-03-1998
		US 5856477 A	05-01-1999
		US 5859239 A	12-01-1999
		US 5856476 A	05-01-1996
		AT 162800 T	15-02-1998
		AU 674629 B	02-01-1997

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

C. Index Internationale No

PCT/FR 99/00981

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5723602 A		AU 2852595 A	19-10-1995
		AU 3862793 A	25-11-1993
		CA 2096460 A	19-11-1993
		CN 1084849 A,B	06-04-1994
		DE 69316717 D	05-03-1998
		DE 69316717 T	27-08-1998
		EP 0599444 A	01-06-1994
		EP 0783002 A	09-07-1997
		ES 2111712 T	16-03-1998
		FI 932249 A	19-11-1993
		GR 3026665 T	31-07-1998
		HK 1003597 A	30-10-1998
		HU 68391 A	28-06-1995
		IL 105729 A	04-01-1998
		JP 6056790 A	01-03-1994
		MX 9302876 A	01-12-1993
		NO 931795 A	19-11-1993
		NZ 247642 A	26-09-1995
		PL 298988 A	24-01-1994
		SG 54138 A	16-11-1998
		SK 49993 A	10-08-1994
		ZA 9303461 A	14-12-1993
WO 9722619 A	26-06-1997	US 5874424 A	23-02-1999
		AU 1522297 A	14-07-1997
		CZ 9801906 A	14-10-1998
		EP 0869967 A	14-10-1998
		NO 982597 A	12-08-1998
		PL 328527 A	01-02-1999
US 5656627 A	12-08-1997	US 5756466 A	26-05-1998
		AU 2944695 A	15-01-1996
		BG 101130 A	29-08-1997
		BR 9508051 A	21-10-1997
		CA 2192089 A	28-12-1995
		CN 1159196 A	10-09-1997
		CZ 9603698 A	11-06-1997
		EP 0784628 A	23-07-1997
		FI 965036 A	14-02-1997
		HU 76622 A	28-10-1997
		JP 10504285 T	28-04-1998
		NO 965365 A	17-02-1997
		PL 318220 A	26-05-1997
		SK 160996 A	10-09-1997
		WO 9535308 A	28-12-1995
		US 5847135 A	08-12-1998
		US 5716929 A	10-02-1998
		ZA 9504988 A	17-12-1996
WO 9533751 A	14-12-1995	US 5552400 A	03-09-1996
		AU 705882 B	03-06-1999
		AU 2769995 A	04-01-1996
		EP 0764167 A	26-03-1997
		HU 76334 A	28-08-1997
		JP 10501244 T	03-02-1998
		US 5639745 A	17-06-1997